

平成 30 年度 プロジェクト研究費研究実績報告書

令和元年 5 月 10 日

代表者 井手 隆

研究課題名	多価不飽和脂肪酸が肝臓の脂肪酸代謝に与える影響—代謝応答の動物種差とその分子基盤
研究期間	平成 29 年 4 月 1 日 ~ 平成 31 年 3 月 31 日
共同研究者	折口 いづみ
1. 今年度の研究概要	
<p>今までに、ApoE 欠損高脂血症マウスモデルを用い、γ-リノレン酸高含有油脂 (GLA 油) が強く肝臓の脂肪酸酸化活性を上昇させることを明らかにしている。29 年度は動物実験に汎用されるマウス系統である ICR マウスを用い、各種多価不飽和脂肪酸高含有油脂の肝臓脂肪酸代謝に与える影響を調べた。その結果 GLA 油 (月見草由来; GLA, 42%) はパーム油 (飽和脂肪)、サフラワー油 (リノール酸、79%) およびエゴマ油 (α-リノレン酸、64%) と比較し、大きく肝臓の脂肪酸酸化活性を上昇させることを確認した。魚油 (EPA・DHA、42%) も肝臓脂肪酸酸化活性を増加させるが、GLA 油の効果は魚油と匹敵するものであった。今年度は各種多価不飽和脂肪酸に対する応答性に動物種差があるかどうかを確認するために、Sprague-Dawley (SD) ラットに ICR マウスを用いた実験で使用したものと全く同一の組成の飼料を与え、油脂に対する代謝応答性に両動物種間で相違があるかを調べた。</p> <p>この実験では雄 SD ラットを 5 群に分け (各群 7~8 匹)、脂肪酸組成の異なる油脂を 10% 含む飼料を与えた。用いた食餌油脂は、上述した 5 種類の油脂である。21 日間実験飼料を与えた後屠殺・解剖し、肝臓から酵素源を調製し脂肪酸酸化系と合成系酵素の活性を分光法で測定した。また、肝臓より RNA を抽出し、各種酵素の mRNA 量および脂肪酸代謝を調節する転写因子 mRNA 量をリアルタイム PCR 法で測定した。さらに、血清の脂質レベル (トリアシルグリセロール、コレステロール、リン脂質、遊離脂肪酸) については市販キットで肝臓の脂質 (トリアシルグリセロール、コレステロール、リン脂質) は抽出後化学的測定法で定量した。</p>	
2. 研究の成果	
<p>今回ラットで得られたデータと前にマウスを用いて得られたデータを比較し、油脂に対する代謝応答性に種差があることが明らかになった。脂肪酸酸化系の応答に関し、マウスとラット両方でパーム油と比較してサフラワー油 (リノール酸) は代謝系の酵素の活性と mRNA 量に影響を与えなかった。他の油脂すなわち、GLA 油、エゴマ油 (α-リノレン酸) および魚油 (EPA・DHA) はラットとマウスで酵素の活性と mRNA 量を増加させた。マウスでの GLA 油の促進効果はラットでみられるよりはるかに大きかった。特にマウスではペルオキシゾーム系酵素の上昇は大きく、マウスでのペルオキシゾーム β 酸化活性とペルオキシゾームの律速酵素アシル-CoA 酸化酵素活性の GLA 油による上昇率はラットの場合と比較して約 3 倍であった。各種ペルオキシゾーム酵素 mRNA 量の GLA 油による上昇率もラットと比較し約 3~7 倍であった。これに対し、ミトコンドリア酵素 mRNA 量の応答性の種差はより小さく各種酵素でマウスのラットと比較しての GLA 油による上昇率の違いは約 1.5 倍であった。また、従来から魚油はマウスおよびラットで肝臓脂肪酸酸化を誘導することが報告されていたが、両者の魚油に対する応答性の違いを比較した報告はなかった。今回の実験では多くの脂肪酸酸化系酵素の魚油に対する応答性もマウスでラットよりも高いことが観察された。すなわち、マウスでのペルオキシゾーム β 酸化活性、アシル-CoA 酸化酵素とエノイル-CoA 水和酵素活性の魚油油による上昇率はラットの場合と比較して、それぞれ 1.8、1.6 および 1.8 倍であった。各種ペルオキシゾーム酵素 mRNA 量の魚油による上昇率もラットと比較し 1.7~7 倍であった。ミトコンドリア酵素 mRNA 量ではマウスとラットでその上昇率に差がみられないものもあったが、カルニチンパルミトイル転移酵素 1A および 1B、三頭酵素 α および β サブユニット mRNA 量の魚油</p>	

による上昇率はマウスでラットよりも 1.8~3 倍高かった。また、 α -リノレン酸に富むエゴマ油もマウスとラットで肝臓脂肪酸酸化を増加させるが、エゴマ油に対する脂肪酸酸化系の応答性に動物種差はなかった。また、各種多価不飽和脂肪酸はパーム油と比較して脂肪酸合成系酵素の活性と mRNA 量を低下させた。マウスとラット両方で魚油が最も低下効果が大きかった。マウスではサフラワー油、GLA 油およびエゴマ油の間では脂肪酸合成低下効果に差がなかったが、ラットでは GLA 油がこの三種の油脂の中で最も低下効果が大きかった。以上のように多価不飽和油脂に対する脂肪酸代謝系の応答性はマウスとラットで大きく異なる場合があることが明らかである。特に脂肪酸酸化系の応答性の違いは明確であった。このような動物種による代謝応答性の違いを理解することは動物実験で食品の機能性評価する上で重要な事柄であり、得られ結果はこのトピックに関し基礎的知見を与えるものである。また本研究は動物実験の結果をヒトへ外挿する際にも応答性の種差を考慮に入れることが重要であることを示すものである。

3. 研究成果の公表実績・予定（年月日、方法）

原著論文

Ide T, Origuchi I. Divergent effects of polyunsaturated fats on hepatic fatty acid oxidation in mice and rats. 投稿中

Ide T, Origuchi I. Physiological effects of an oil rich in γ -linolenic acid on hepatic fatty acid oxidation and serum lipid levels in genetically hyperlipidemic mice. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 64 (2): 148-157, 2019. impact factor 2.40

doi : <https://doi.org/10.3164/jcbtn.18-64>

Ide T. Physiological activities of the combination of fish oil and α -lipoic acid affecting hepatic lipogenesis and parameters related to oxidative stress in rats. *European Journal of Nutrition*. 57(4):1545-1561, 2018. Impact factor 4.423

doi: 10.1007/s00394-017-1440-0

学会発表

折口 いづみ、井手 隆

多価不飽和脂肪酸が肝臓脂肪酸代謝に与える影響-マウスを用いた動物実験による検討
第 72 回日本栄養・食糧学会大会 講演要旨集 p. 181、2018 年 5 月 12 日、岡山県立大学

東紗代、浅見かな、小澤実佳、金子萌美、川嶋里奈、黒田真以、土田優花、野口愛美、折口いづみ、井手隆

γ -リノレン酸高含有油脂が肥満・糖尿病モデルマウスの肝臓脂肪酸代謝に与える影響
第 65 回日本食品科学工学会大会講演要旨集 p. 116、2018 年 8 月 24 日、東北大学川内北キャンパス

折口 いづみ、井手 隆

食餌脂肪のタイプは共役リノール酸の脂質代謝調節機能を修飾する

第 9 回 機能油脂懇話会、2018 年 11 月 3 日、 明治大学駿河台キャンパス（東京都千代田区神駿河台 1-1）

折口 いづみ、井手 隆

食餌脂肪のタイプは共役リノール酸の脂質代謝調節機能を修飾する

第 73 回日本栄養・食糧学会大会発表予定、2019 年 5 月 18 日、静岡県立大学

招待講演

井手 隆

多価不飽和脂肪酸が肝臓の脂肪酸代謝に与える影響- γ -リノレン酸の作用と動物種による応答性の違い. シンポジウム「油脂の健康機能と脂肪酸代謝に関する最近の話題」. 第 72 回日本栄養・食糧学会大会講演要旨集 p. 165、2018 年 5 月 13 日、岡山県立大学